

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912

THÈSE

257

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION DE L'ARSÉNOBENZOL

DANS

CERTAINES AFFECTIONS SPIRILLAIRES

PAR

Jean-Alfred-Marie ROGER

Né à Plouigneau (Finistère), le 8 juillet 1888

Ancien Externe des Hôpitaux de Rennes

Ancien Préparateur à l'École de Médecine

Président : M. LE PROFESSEUR GAUCHER

RENNES

IMPRIMERIE BREVETÉE FRANCIS SIMON

1912

257

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION DE L'ARSÉNOBENZOL

DANS

CERTAINES AFFECTIONS SPIRILLAIRES

PAR

Jean-Alfred-Marie ROGER

Né à Plouigneau (Finistère), le 8 juillet 1888

Ancien Externe des Hôpitaux de Rennes

Ancien Préparateur à l'École de Médecine

Président : M. LE PROFESSEUR GAUCHER

RENNES

IMPRIMERIE BREVETÉE FRANCIS SIMON

1912



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M. LANDOUZY.
Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	WEISS.
Chimie organique et chimie générale.....	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	ACHARD.
Pathologie médicale.....	WIDAL.
Pathologie chirurgicale.....	TEISSIER.
Anatomie pathologique.....	N...
Histologie.....	P. MARIE.
Opérations et appareils.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	HARTMANN.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	MARFAN.
Médecine légale.....	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	THO NOT.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LETULLE.
	ROGER.
	DEBOVE.
Clinique médicale.....	LANDOUZY.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	HUTINEL.
Maladies des enfants.....	G. BALLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEJERINE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	DELBET.
	QUENU.
Clinique chirurgicale.....	RECLUS.
	SEGOND.
	DE LAPERSONNE.
	N...
	BAR.
Clinique d'accouchements.....	PINARD.
	RIBEMONT - DES -
	SAIGNE.
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	A. ROBIN.

Agrévés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD	DESGREZ	LENORMANT	PROUST
BERNARD.	DUVAL (PIERRE)	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GOUGEROT	L RI.	RETTHERER
BRINDEAU	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BROCA (ANDRÉ)	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS.	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	JOUSSET (ANDRÉ)	MULON	SICARD
CASTAGNE	LABBE (MARCEL)	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU.	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LAIGNE LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LE ENE	OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE
LE DOCTEUR ROGER

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA SECONDE MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR BODIN

MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE RENNES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GAUCHER

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

PROFESSEUR DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITQUES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACTION DE L'ARSÉNOBENZOL
DANS CERTAINES
AFFECTIONS SPIRILLAIRES

AVANT-PROPOS

Au moment de publier ce travail qui nous conduit au terme de nos études, nous tenons à remercier ceux qui nous ont toujours guidé et toujours aidé de leurs conseils au cours de notre enseignement médical.

Nous remercions M. le professeur Follet, chez qui nous avons fait notre première année d'externat ; M. le professeur Le Moniet, qui, nous traitant autant en ami qu'en disciple, nous nourrit de principes solides de clinique chirurgicale ; MM. les professeurs Lefevre père et fils, dont nous fîmes le préparateur durant trois ans.

A M. le professeur Bodin, nous exprimons toute notre reconnaissance pour l'année passée dans son service comme externe, année dont il nous restera, avec le souvenir d'un maître affable et délicat, les fruits d'un enseignement sûr et précis qui nous sera d'une utilité précieuse dans la pratique médicale.

A M. le professeur Gaucher, qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse, nous adressons nos hommages respectueux et reconnaissants.

CHAPITRE PREMIER

Historique

C'est à la suite d'un cas de stomatite mercurielle rebelle, guérie par une injection intra-veineuse d'arsénobenzol, dans le service du professeur Bodin, à l'Hôtel-Dieu de Rennes, que nous eûmes l'idée d'entreprendre ce travail. Les résultats obtenus d'une façon fortuite dans cette stomatite, puisque la malade était traitée, non pour cette dernière affection, mais pour une syphilis, alors en pleine évolution, nous ont engagé, sur les conseils de notre maître, M. le professeur Bodin, à étudier l'effet du « 606 » dans les différentes formes d'affections caractérisées par la présence de spirilles.

Déjà de nombreux auteurs et personnalités médicales, plus dignes que nous, s'étaient occupés de la question. Nous ne citerons ici que le professeur Ehrlich, le professeur Achard, Gerber, Rumpel, le docteur Le Blaye, car nous comptons revenir plus loin sur les divers travaux qui ont déjà traité cette

question, mais déjà l'attention du corps médical avait été attirée sur ce sujet et les quelques observations que nous avons pu recueillir ne seront, avec celles que nous avons pu colliger dans les différentes publications de ces dernières années, que le complément des ouvrages déjà parus sur cette question.

A ce propos, il nous a paru intéressant de rappeler comment le professeur Ehrlich fut amené à découvrir la préparation appelée par lui « 606 ».

Ce n'est pas en effet par suite d'un providentiel hasard, mais c'est le fruit de longues années d'effort et de travail. Ce médicament est, comme il le dit lui-même, l'aboutissant d'une idée poursuivie par lui depuis de nombreuses années.

C'est alors qu'il était étudiant en deuxième année qu'une intoxication saturnine fit naître en lui l'idée de cette chimiothérapie qui devait devenir le point de départ de nombreuses et intéressantes découvertes pour la médecine.

Le but de ses travaux était de découvrir une substance réellement active, et d'en tirer par des substitutions raisonnées un produit aussi parfait que possible. Une expérimentation sans but, une méthode s'attaquant aux composés les plus divers, n'aurait donné aucun résultat. Il s'efforça d'étudier la médication arsenicale et d'en déduire des principes thérapeutiques. Il étudia ce que l'on pourrait appeler « la biologie thérapeutique » des parasites; et ce sont ces

recherches qui l'ont amené à la conception des *chimiocepteurs* spécifiques, sur laquelle repose toute la suite de ses travaux.

L'étude des trypanosomoses avait fait de grands progrès; mais, par contre, les recherches faites du côté des spirilloses avaient été peu nombreuses. Ces deux groupes étant pourtant très voisins en pathologie humaine, c'est ce qui fit, peut-être, que les méisacements dont les effets avaient été les plus probants dans les premières de ces affections, furent essayés par Ehrlich et ses collaborateurs dans le traitement des maladies à spirilles.

Les matières colorantes des séries thiozine et benzidine furent les premières essayées, mais ne tardèrent pas à être abandonnées par suite des résultats obtenus avec ces substances *in vivo*.

Les arsenicaux furent ensuite essayés et c'est avec l'atoxyl que furent faits les premiers essais. Ce médicament avait donné quelques cas de guérison chez l'homme, à Glaubermann et à Iversen; mais ici son action fut à peu près inefficace.

L'arsacétine, employée après, donna quelques résultats un peu plus favorables, sans cependant arriver à un effet curatif réel.

L'arsénophénylglycine ne répondit pas beaucoup plus à ce qu'on attendait de cette substance.

L'arsénophénol, le tétrachlorarsénophénol et le tétrabromarsénophénol ne donnèrent de guérison que

dans le cas d'affections atténuées et en usant de doses peut-être trop fortes.

L'acide dichlorophénolarsénique donna lieu à des accidents secondaires nerveux, ce qui le fit abandonner, quoique, par son rapport entre la dose tolérée et la dose curative, ce composé fût préférable aux précédents.

Enfin le dioxydiamidoarsénobenzol ou préparation « 592 » et son sel acide ou préparation « 606 », ce dernier ayant été préféré à cause de la quantité d'alcali moindre nécessaire pour obtenir la neutralisation, donna de réels résultats et son efficacité fut nettement démontrée. En effet, une seule injection est généralement suffisante pour obtenir une stérilisation absolue. On ne trouve plus, après 48 heures, de spirilles dans le sang des sujets traités expérimentalement dans les laboratoires.

D'autres expérimentations ont été faites à l'aide de divers produits de synthèse dérivés du dioxydiamidoarsénobenzol : l'acide arsénoxyphénylurique, l'iodarsénoamidophénol, l'acétaminoarsénophénol, mais, aucun n'a répondu aux espérances qu'on était en droit d'attendre d'eux. Dans tous ceux cités plus haut et dans d'autres que le cadre de cet ouvrage ne nous permet pas d'étudier, le rapport entre la dose thérapeutique et la dose maxima, non toxique, a été moins favorable que dans le « 606 ».

Aussi peut-on dire que nous avons dans le chlor-

hydrate de dioxydiamidoarsénobenzol un médicament qui possède sur les autres arsenicaux « une toxicité relativement faible et une activité thérapeutique s'exerçant avec des doses relativement éloignées de la dose tolérée ». (HATA.)

CHAPITRE II

Comme nous l'avons déjà dit plus haut, nous ne nous occuperons ici que du traitement des affections à spirilles par l'arsénobenzol, laissant de côté le traitement de la syphilis. Ce dernier, en effet, quoique ayant donné des résultats remarquables, n'est pas encore utilisé depuis suffisamment longtemps et sa technique n'est pas encore suffisamment précise pour que ce traitement puisse être considéré comme classique.

Nous avons pensé à diviser en trois groupes différents les affections à spirilles sur lesquelles on a constaté l'action du « 606 ».

1^o Nous étudierons d'abord les résultats obtenus dans les maladies où les spirilles sont généralisés : la fièvre récurrente, la spirillose des poules, la frambœsia.

2^o Ensuite nous passerons en revue les cas où les spirilles se trouvent localisés en un point de l'organisme, telle que l'angine de Vincent, la stomatite ulcéromembraneuse, la stomatite mercurielle que

des travaux récents ont permis de classer parmi les affections à spirilles et la balanoposthite érosive.

3° Enfin nous terminerons par une étude rapide de l'action de l'arsénobenzol dans les affections où les spirilles interviennent à titre d'infection secondaire et souvent donnent lieu à des accidents graves, telles les infections surajoutées à certaines tumeurs et en particulier les tumeurs de la cavité buccale.

CHAPITRE III

Traitement des Affections spirillaires généralisées.

Les expériences les plus probantes ont été pratiquées dans la fièvre récurrente, la spirillose des poules et la frambœsia, expérimentalement sur les animaux et cliniquement sur l'homme.

Expérimentalement, dans les laboratoires mêmes d'Ehrlich, par Hata, sur les souris et les rats, il a été démontré qu'une dose minime de « 606 » (1/4.500 à 1/10.000) diminuait déjà la mortalité de 44 0/0. Une dose variant de 1/500^e à 1/3.000^e a donné une guérison de presque tous les animaux, et c'est ainsi qu'on voit avec une dose limite (1/300 gr. pour 20 gr. de souris) les animaux débarrassés d'une façon sûre et définitive de tout spirille. Ceci étant les expériences faites chez les souris, les résultats ont été les mêmes chez les rats, qui peuvent supporter des doses plus élevées.

Nous allons donner les résultats d'essais du traitement de la spirillose des poules par Hata. Cette affection n'intéressant pas directement l'homme peut paraître en dehors de notre travail; cependant, nous nous permettons d'effleurer ce sujet, les résultats chimio-thérapeutiques étant particulièrement remarquables dans cette affection.

Cette maladie, il est vrai, guérit très facilement; aussi comprend-on que le « 606 » la guérisse. Mais ce qu'il y a d'intéressant, et c'est cela qui nous a incité à nous occuper de cette question ici, c'est le rapport entre la dose thérapeutique (c) et la dose non toxique (t), rapport qui est mis en évidence par le tableau suivant emprunté à Hata.

Atoxyl.....	$\frac{c}{t} = \frac{1}{2}.$
Arsacétine.....	$\frac{c}{t} = \frac{1}{3.3}.$
Arsénophénylglycine	$\frac{c}{t} = \frac{1}{3.3}.$
Atoxylate de Mercure.....	$\frac{c}{t} = \frac{1}{2.5}.$
Dioxydiamidoarsénobenzol.....	$\frac{c}{t} = \frac{1}{58}.$
Oxydiamidophénol arsinique...	$\frac{c}{t} = \frac{1}{20}.$

On voit, en effet, ainsi, que ce rapport pour les autres substances varie de 1 /2 à 1 /3, tandis que pour le « 606 » il est seulement de 1 /58.

De plus, ici le médicament a une action préventive des plus manifestes, et les animaux sont rendus

réfractaires par une injection intra-musculaire de 0,07 par kilogramme, et l'action thérapeutique se manifeste pendant 50 jours.

L'injection intra-veineuse ne protège les animaux que pendant 4 à 5 jours.

A côté de ces résultats, résultats de laboratoire, l'effet thérapeutique du « 606 » a été mis en évidence dans la fièvre récurrente russe par J. Iversen, de Saint-Pétersbourg.

Voici les conclusions qu'il tire lui-même de ses observations portant sur 52 malades dont 48 ont été complètement guéris et n'ont eu aucune récurrence :

« 1. — Le sel sodique du dioxydiamidoarsénobenzol, injecté à un malade atteint de fièvre récurrente, est capable, à n'importe quel jour de n'importe quel accès, d'arrêter celui-ci dans un laps de temps de sept à quatorze heures, vingt heures au maximum, et d'empêcher, dans 92 % des cas, la production d'accès nouveaux; c'est-à-dire qu'une seule injection de ce médicament stérilise le sang d'un sujet infecté par les spirilles de la fièvre récurrente.

2. — La dose thérapeutique dans la fièvre récurrente est de 0 gr. 20 à 0 gr. 30.

3. — Après l'injection du médicament à cette dose, les spirilles disparaissent complètement du sang au bout de quatre à dix heures; tous les examens microscopiques deviennent négatifs.

4. — Après l'injection, la température tombe pro-

gressivement au-dessous de la normale dans l'espace de sept à quatorze heures, au plus tard vingt heures; la chute de température est accompagnée ordinairement de sueurs profuses et de tendance au collapsus. On note, en même temps, la disparition de tous les phénomènes subjectifs.

5 — Le dioxydiamidoarsénobenzol exerce une action irritante locale qui se manifeste dans la plupart des cas par des infiltrations plus ou moins étendues et des douleurs très variables suivant les sujets et durant dans certains cas assez longtemps.

6. — L'injection intra-veineuse est absolument indolore, ne déterminant aucun trouble; son action se manifeste, trois, quatre heures plus tôt que celle de l'injection intra-musculaire.

Depuis que j'ai réussi à supprimer complètement par l'injection intra-veineuse les douleurs qui constituaient un certain inconvénient, à l'emploi de la nouvelle préparation, nous possédons dans le dioxydiamidoarsénobenzol un médicament capable de détruire, de façon mathématique, dans le sang circulant, les spirochètes de la fièvre récurrente, sans danger pour le malade, un médicament dont la remarquable efficacité démontre la possibilité de la « therapia sterilisans magna » dans la fièvre récurrente et qui nous permet d'espérer que la chimiothérapie moderne prendra un développement de plus en plus grand. »

Dans la framboesia, les expériences de M. H.-J. Nichols, de l'Institut médical Rockefeller, semblent montrer que les spirochètes disparaissent chez le lapin en 24 heures et que chez le singe tous les phénomènes pathologiques disparaissent en trois semaines. Strong, qui s'est occupé de cette question, a obtenu des résultats très satisfaisants.

Nous regrettons de n'avoir pu par nous-même observer l'action du « 606 » sur une des maladies citées plus haut; mais ce sont des maladies rares dans nos contrées et nous n'avons pu trouver qu'une observation remarquable de spirochétémie, recueillie par MM. Thiroloix et Durand, où l'arsénobenzol s'est montré réellement le médicament spécifique des affections spirillaires.

Voici le résumé de cette Observation :

OBSERVATION I

(Publiée par MM. J. THIROLOIX et DURAND.)

(Résumée.)

Le début de l'affection remonte au 21 mars. Brusquement, la malade déjà mal en train est prise de douleurs violentes dans la fosse iliaque droite. L'état général est d'emblée très altéré. Le 22 mars, on institue le traitement de l'appendicite, et les jours suivants jusqu'au 25, la situation s'améliore.

Dans l'après-midi du 25 mars, subitement les douleurs abdominales et les vomissements reparaissent. Le 27,

apparition d'un point de côté, toux et dyspnée très douloureuses. Etat général franchement mauvais. La toux est incessante et la malade expectore des crachats jaunâtres, abricot.

La malade est transportée à la Pitié dans un état si précaire que l'idée même d'une intervention est écartée. A 7 heures du soir, la température étant à 40°,2, on fait une hémoculture sans examen bactériologique.

3 avril. — L'état va plutôt en s'aggravant. L'examen clinique fait à ce moment nous révéla :

A la base du poumon droit il y a une matité qui remonte jusqu'à la pointe de l'omoplate. Les vibrations vocales sont abolies au niveau de cette zone mate. En outre, on perçoit un souffle intense aux deux temps avec bronchophonie. Il y a un foyer de splénisation pleuropneumonique du lobe inférieur du poumon droit. Toux incessante, point de côté très accusé, expectoration banale.

Le foie, la rate sont hypertrophiés, le météorisme abdominal toujours très accusé.

Teint terreux, subictère conjonctival, langue sèche, température 39°,5, pouls à 124.

Constatation à l'immersion (1,15^e oculaire) des spirochètes dans le sérum des tubes d'hémoculture qui avaient été mis à l'étuve à 38 degrés le 30 mars.

4 avril. — Nouvelle hémoculture. L'examen du sang donne une polynucléose considérable.

8 avril. — Le foyer abdominal ne se modifie pas, la base du poumon droit est splénisée.

Une ponction exploratrice pratiquée dans le 6^e espace intercostal donne un liquide rougeâtre, sanguinolent, non coagulable, hémolysé. Deux autres ponctions pratiquées au-dessus et au-dessous restent blanches.

On décide, devant la présence de spirochètes sans adjonction d'autres microbes, de pratiquer une injection intraveineuse de « 606 ».

7 avril. — La malade a parfaitement supporté l'injection de 0 gr. 25 de « 606 » donnée dans 200 centimètres cubes de sérum artificiel. La température pour la première fois est tombée à 38 degrés, le pouls est à 90. Le foyer de splénisation pulmonaire s'est transformé. Le souffle, l'égophonie ont disparu et on perçoit simplement, là où la veille existait un souffle rude, des râles sous-crépitaux. Le point de côté qui, depuis l'apparition de la détermination pulmonaire, torturait la malade, s'est effacé.

Le foyer abdominal est indolore et on supprime la glace; les urines ne contiennent pas d'albumine. L'amélioration est pour tous des plus évidentes et persiste jusqu'au 11 avril.

11 avril. — *Nouvelle injection de « 606 »* (0,50). L'examen de la séro-culture du 5 avril nous montre la présence des mêmes spirochètes que l'hémoculture (la généralisation avec détermination viscérale à spirochètes par infection sanguine est ainsi démontrée.)

Le sérum contenait deux éléments différents. L'un est représenté par un petit bacille légèrement incurvé en virgule, porteur de cinq à huit cils très visibles à l'ultra; il

est d'une mobilité extrême. Il garde encore ses mouvements alors que les spirochètes sont immobilisés.

Les spirochètes sont très réfringents; les uns sont courts, les autres longs. Leur diamètre est considérable (trois ou quatre fois celui du tréponème pâle ; ils progressent plus lentement que les formes bacillaires ciliées. Après une heure à l'ultra, deux heures à la température du laboratoire, les mouvements se ralentissent et les spirochètes ont tendance à s'agglutiner et à s'agglomérer. Il n'a pas été possible d'identifier le spirochète isolé par nous aux spirochètes connus.

Comme la veille au soir (10 avril), la température était remontée à 39°5, une nouvelle injection de «606» est décidée, mais à 0,50. L'injection se fit sans incident, mais, quelques minutes après, la malade est prise de collapsus cardiaque, avec œdème aigu pulmonaire; une dyspnée très prononcée se montre et on est obligé d'asseoir la malade dans son lit. L'inspiration est difficile, bruyante, lente, se fait avec tirage. Les extrémités sont bleues et froides, le pouls est filant, incomptable, non perceptible le plus souvent. Les bruits pulmonaires rendent impossible la perception des mouvements du cœur. Le facies est angoissé et la malade annonce qu'elle va mourir.

L'auscultation des poumons fait entendre des deux côtés uniformément une pluie de râles fins. La face, la poitrine, les mains, les pieds sont couverts d'une sueur froide.

On met immédiatement en œuvre une médication active. Ventouses, inhalations d'oxygène, injection de spartéine

et d'huile camphrée. Saignée impossible. Heureusement, au bout de trente minutes, la crise commence à se calmer.

Dans la soirée, la malade respire librement et repose. Le pouls est régulier, quoique à 120; la température est à 40°,2.

12 avril. — La température est tombée ce matin à 36°,4. La transformation de l'état général est complète. La malade accuse un soulagement considérable. Le facies est bon, rose, l'œil vif; état général parfait. Le pouls est encore rapide (110), mais la dyspnée est peu prononcée. Quelques râles disséminés existent seulement. L'abdomen est souple, sauf dans la fosse iliaque droite. Les urines sont normales.

Du 12, au 21 avril, la température oscille autour de 38 degrés; l'état général reste excellent. Le contraste entre l'état avant et après l'emploi du « 606 » est frappant.

21 avril. — On pratique la colpotomie, la tuméfaction iliaque semblant prendre de l'extension vers la région sous-pubienne. L'incision du cul-de-sac vaginal postérieur donne un liquide sanguinolent non purulent, sans aucune odeur.

A partir de ce moment, l'amélioration fut progressive et, aujourd'hui, la guérison est assurée. L'état général est très bon (température 37 degrés, pouls 84), car si toute la tuméfaction abdomino-pelvienne droite a disparu, il reste encore un léger empâtement diffus du petit bassin. On peut ainsi résumer l'observation :

Avant l'emploi du « 606 » à petite dose, la température

oscille autour de 40 degrés avec phénomènes généraux septicémiques graves.

Après injection intraveineuse de 0 gr. 25 de « 606 », la température descend de 1 degré et reste cantonnée à 39 degrés avec atténuation des désordres infectieux.

Une nouvelle dose de 0 gr. 50 de « 606 » fait tomber la température à 38 degrés et arrête l'évolution de l'état septicémique; enfin, une colpotomie, en drainant le foyer abdomino-pelvien appendiculaire, supprime la dernière séquelle morbide et établit la guérison complète.

Les autres médications (electragol, quinine, etc.) n'avaient donné aucun résultat.

Les recherches de laboratoire et les connaissances de l'influence des composés arsenicaux sur les spirilloles humaines ont seules permis d'instituer une médication quasi spécifique.

CHAPITRE IV

Traitement des Affections spirillaires localisées.

Le plus grand nombre des observations recueillies par nous portent sur le sujet traité dans ce chapitre.

Nous n'entendons pas émettre ici de nouvelles opinions ni affirmer que nous possédons dans le « 606 » un médicament universel; nous voulons simplement apporter un certain nombre de faits où le pouvoir antispirillaire du « 606 » est, croyons-nous, démontré de la façon la plus évidente.

Déjà, comme nous l'avons dit plus haut, Ehrlich, puis Gerber et Rumpel avaient guéri l'angine de Vincent à l'aide de l'arsénobenzol; Gerber, Le Blaye, la stomatite ulcéromembraneuse et la stomatite mercurielle; Milian la balanite, et tous avaient constaté son action extraordinairement rapide. Nous-même, quoique mis au courant par les travaux précites,

nous avons été étonné, au début, des résultats obtenus.

Ce qu'il y a de caractéristique, c'est, en effet, la rapidité avec laquelle il se produit une amélioration évidente. En effet, en un jour, deux au maximum, tous les spirilles ont disparu; ceci, nous l'avons observé dans la plupart des cas traités par nous. De même, le malade guérit généralement en trois ou quatre jours au plus. Ce résultat est d'autant plus surprenant que presque toujours les traitements essayés auparavant étaient restés absolument inefficaces.

Nous voyons qu'il peut y avoir quelquefois une légère récurrence, mais qui, le plus souvent, cède à une nouvelle application d'arsénobenzol et les lésions disparaissent cette fois d'une manière définitive.

Dans ces affections localisées, qui, généralement, sont des affections bénignes, laissant intact l'état général, nous dira-t-on, pourquoi mettre les jours du malade en danger par une injection d'un médicament très actif. Il est certain que ceci serait une grave critique contre notre mode de traitement. Mais, comme le fait remarquer M. Le Blaye, bien que des doses de 0 gr. 15 et de 0 gr. 20 centigrammes soient suffisantes pour obtenir la guérison complète, il vaut mieux s'abstenir d'injection intra-veineuse pour des cas sans gravité; c'est alors qu'on peut s'adresser au traitement local, employé au début par

Achard et qui possède à la fois et la puissance du traitement général et une bénignité nettement prouvée. C'est surtout sur ce traitement que nous insisterons, laissant, comme le dit M. Le Blay , l'injection intra-veineuse, encore à perfectionner, aux formes réellement graves et gangr neuses de ces maladies. Nous avons employé le « 606 » de plusieurs façons et nous avons toujours obtenu de toutes les man eres des résultats satisfaisants. Nous avons essayé les attouchements avec des solutions plus ou moins concentrées de « 606 », solutions variant de 1 à 5 à/ . C'est cette dernière, la plus forte, qui nous a donné les meilleurs résultats.

Nous avons voulu voir le compte que l'on devait tenir dans le traitement de la nature de la solution. Et voici ce que nous avons observé. Les solutions alcalines agissent un peu moins vite et sont plus douloureuses; les solutions neutres agissent un peu moins rapidement que les solutions acides, sans cependant être douloureuses; mais ce sont les solutions acides dont l'efficacité est la plus grande et la plus rapide.

La solution acide, d'ailleurs la plus simple, est celle où le médicament est dissous dans le sérum physiologique.

Cependant il est un autre mode de traitement qui nous a donné des résultats aussi bons sinon meilleurs, c'est l'application directe de poudre d'arsénobenzol. Nous l'avons employé en insufflation. M. le professeur

Achard l'avait déjà préconisé et M. Ségard, dans le service de M. Brocq, l'avait employé également : les résultats ont peut-être été encore plus rapides et l'action plus nette. C'est ainsi que, dans l'Observation n° 3, nous voyons le malade pouvoir commencer à s'alimenter dès le lendemain du traitement et, ce qui est encore une meilleure preuve de l'efficacité du médicament, l'adénite rétromaxillaire diminuer d'une façon remarquable.

Si l'insufflation est impossible, on peut se servir du moyen ingénieux de M. Sourdcl, qui porte la poudre sur un tampon d'ouate préalablement glycérimé.

De plus, l'application de poudre a un autre avantage, c'est que, pour les ulcérations de la cavité buccale, par exemple, la poudre adhère fortement à la surface de la lésion, ce qui évite les attouchements longs et répétés qui fatiguent le malade et l'ennuient. En effet, pour que l'efficacité de l'attouchement soit réel, il faut qu'il soit assez long, de dix à quinze minutes.

L'application de poudre est donc, à notre avis, le meilleur traitement local, le plus simple et le plus efficace.

Nous ne parlerons ici que pour les mentionner, de nouvelles méthodes d'application du « 606 » par la voie buccale et rectale, ces méthodes étant trop nouvelles, nous n'avons pu les expérimenter nous-même.

OBSERVATION II

(CH. ACHARD et CH. FLANDIN.)

Phil... (Angeline), âgée de 22 ans, mécanicienne, entre le 24 mars 1911 à l'hôpital Necker, salle Peter, n° 20, se plaignant de souffrir de la gorge depuis huit jours. Ses antécédents ne présentent rien de particulier; elle n'est pas sujette aux maux de gorge et rien ne permet de penser qu'elle ait eu la syphilis.

Le début de son mal de gorge a été insidieux. Le 17 mars, elle a éprouvé de la difficulté à avaler, avec une sensation de brûlure à la gorge. Elle a continué son travail pendant trois jours. Mais la douleur devenant plus vive et une lassitude progressive avec céphalée la rendant incapable de travailler, elle s'alita le 20 mars. C'est seulement quatre jours plus tard qu'un médecin fut appelé et l'envoya à l'hôpital.

A son entrée, la malade présente un facies un peu vultueux; elle répond difficilement à cause de la douleur occasionnée par les mouvements de la bouche et du pharynx et parce qu'elle a un peu de trismus. On arrive avec peine à examiner la gorge et on aperçoit sur l'amygdale droite, qui est fortement tuméfiée, ainsi que le pilier antérieur, une ulcération qui en couvre toute la face interne et empiète sur le bord libre du pilier. Cette ulcération de forme irrégulière est assez nettement limitée; ses bords sont surélevés, un peu déchiquetés et surplombent un fond

couvert d'un enduit gris verdâtre putrilagineux. En le détergeant soigneusement, on voit que ce fond est un peu tomenteux et saignant avec une tendance à l'escarrification en des points limités. Au toucher, l'ulcération est modérément douloureuse, elle ne repose pas sur une base dure. Le reste de la gorge est rouge. L'amygdale gauche est un peu augmentée de volume. Au cou, on trouve dans la région angulo-maxillaire un peu d'empâtement sans qu'on puisse percevoir distinctement une induration ganglionnaire.

La fièvre est forte (39° 5), le pouls rapide. Les urines renferment un peu d'albumine. Les autres organes ne présentent rien de pathologique.

L'examen de l'exsudat qui recouvre l'ulcération est fait sur lame par la méthode de Giemsa et à l'ultra-microscope. Il montre à côté de cocci et de chaînettes de streptocoques des spirilles et des bacilles fusiformes. Les spirilles n'ont ni la longueur ni la finesse du tréponème de la syphilis.

On fait toutes les trois heures de grands lavages de gorge chauds, suivis d'attouchements avec de l'eau oxygénée. On introduit dans les narines de la vaseline salolée. A cause de la dysphagie, l'alimentation se réduit à un peu de lait et de tisane.

L'ulcération restant stationnaire, on remplace l'eau oxygénée par une solution de permanganate de potasse, puis par le bleu de méthylène.

Au bout de quelques jours, l'état général s'améliore un

peu. La température, qui oscillait autour de 39 degrés, descend le 29 à 38° 2 et le 30 à 37° 6.

Mais, le lendemain, la température remonte à 39° 6; la douleur est très vive, la parole et la déglutition très difficiles. On remarque que l'exsudat grisâtre s'est étendu au voile du palais et à la base de la luvette. De plus, l'amygdale gauche est énorme, les piliers de ce côté sont le siège d'un œdème considérable et l'isthme du pharynx se trouve presque entièrement obstrué. Il y a de l'empatement dans la région angulo-maxillaire. Les jours suivants, la température se maintient élevée autour de 39 degrés. Le pilier antérieur gauche se couvre d'un exsudat putrilagineux qui recouvre une ulcération semblable à celle de l'amygdale droite et qui, bientôt, la rejoint le long du voile du palais.

Les débris d'exsudat que l'on détache de cette vaste ulcération contiennent toujours du bacille fusiforme et de gros spirilles.

Le 10 avril, aucune amélioration n'apparaissant, on tente des applications d'arsénobenzol en solution légèrement alcaline; comme elles sont douloureuses, on les remplace le même jour par une solution acide de 0 gr. 60 de salvarsan dans 10 centimètres cubes d'eau salée physiologique. Cette solution est mieux supportée; le 10, au soir, la température est encore à 39 degrés, mais, le 11, au matin, elle tombe à 37° 6 et il y a une amélioration sensible.

On peut alors se rendre compte de l'état de la gorge.

L'ulcération est détergée, son fond est rouge et piqué de points hémorragiques. Sur l'amygdale droite, elle est en voie de cicatrisation; à gauche, elle s'étend sur le pilier antérieur et sur l'amygdale et, de là, remonte sur le bord libre du voile qui est en partie rouge; la luette a disparu en totalité. La parole est toujours difficile, mais la déglutition est moins douloureuse, quoique les liquides refluent par le nez.

On applique l'arsénobenzol en poudre directement sur l'ulcération. Les progrès de la cicatrisation se font rapidement. L'exsudat examiné le 11 avril ne renferme plus de bacille fusiforme ni de spirilles, mais encore des cocci. La réaction de Wasserman faite le même jour est négative; il y a bien une très légère hémolyse avec le sérum de la malade, mais il s'en produit une semblable dans le tube témoin.

Pendant trois jours, la température ne dépasse pas 38 degrés. Le 16 avril, elle remonte un peu, puis elle atteint près de 40 degrés. La malade se plaint de l'oreille gauche. On constate une douleur à la pression derrière l'apophyse mastoïde et le bord postérieur du sterno-mastoïdien. L'ouïe a disparu de ce côté.

Cette poussée d'otite catharrale s'éteint rapidement. Au bout de trois jours, la température tombe définitivement au-dessous de 38 degrés; l'état général s'améliore très vite. Actuellement, il persiste encore un peu d'otite catharrale avec surdité du côté gauche. Les ulcérations de l'isthme du pharynx sont cicatrisées. Les amygdales sont encore

tuméfiées, surtout la gauche. Le bord libre du voile du palais privé de luette se présente comme une ogive déformée et asymétrique. La déglutition est encore un peu gênée et la voix reste nasonnée.

OBSERVATION N° 3.

(Personnelle.)

R..., âgé de 23 ans, service du Dr. Bodin, à Rennes, est pris subitement le 2 avril d'une douleur aiguë localisée à l'amygdale droite. La déglutition est difficile, la parole légèrement changée. A l'inspection, l'amygdale droite est tuméfiée et rouge et bombe vers le milieu de l'isthme du pharynx, la luette est déviée à gauche. Le 3, apparition sur l'amygdale d'une ulcération grisâtre de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes. L'ulcération a tendance à se creuser et il apparaît en même temps un ganglion volumineux dans la région angulo-maxillaire, et une chaîne de petits ganglions le long du sterno-mastoïdien. A ce moment, la déglutition est très difficile et l'alimentation réduite aux liquides. La fièvre est aux environs de 38 degrés.

Jusqu'au 6, le traitement consiste en des gargarismes chauds à l'eau oxygénée coupée au tiers d'eau bouillie et en attouchements iodés. L'ulcération ayant tendance à augmenter et atteignant une profondeur d'environ un centimètre, on décide de faire une insufflation de poudre de salvarsan. A ce moment, une préparation faite avec un frottis pris sur cette ulcération et colorée au bleu de méthylène montre l'association fuso-spirillaire bien nette.

Le 6 au matin, on fait une première insufflation de poudre jusqu'à ce que l'ulcération disparaisse complètement sous une légère couche de poudre. On recommence le soir.

Le 7 au matin, le ganglion volumineux a diminué des deux tiers et la déglutition est plus facile. On fait une nouvelle insufflation de poudre le matin. Le soir même, le malade peut prendre un peu de nourriture solide.

Le 8, disparition totale de l'exsudat. Le fond de la cavité est rosé, presque rouge.

Le 9, réapparition d'un petit point d'exsudat, de grosseur d'un grain de millet, dans le fond de la crypte. Attouchemment avec une solution acide d'arsénobenzol à 5 % dans le sérum physiologique.

Le 10, tout est rentré dans l'ordre; il n'existe plus de ganglions, l'amygdale droite a repris son volume ordinaire, seule reste une cavité de un centimètre cube environ. Le fond rouge est légèrement bourgeonnant. Le malade est complètement guéri.

OBSERVATION N° 4.

(Recueillie par M. M. SOURDEL, à l'Hôpital Beaujon.)

S... Armand, 24 ans, entre salle Berthe, le 9 septembre 1911, parce qu'il souffre en avalant.

Depuis le commencement de juillet, S... a eu des hémorragies gingivales abondantes. en même temps qu'une inflammation diffuse de la muqueuse palatine rendait l'alimentation très pénible. Puis, à côté d'une dent de

sagesse qui se faisait jour difficilement, survint un abcès dentaire. Cét abcès a été ouvert au thermocautère. Le 15 août, il persistait une ulcération de la gencive; traités par l'eau oxygénée, tous ces accidents ont guéri. Mais les gencives ont toujours saigné très facilement.

Le 4 septembre, la déglutition devient douloureuse. Deux jours après la douleur augmente dans des proportions telles que le malade préfère rester à jeun. Cependant, l'appétit est conservé. Il n'existe aucun trouble digestif et l'état général est bon.

Le 9 septembre, les symptômes restent les mêmes. S... se décide à entrer à l'Hôpital.

La dysphagie provoquée par les douleurs est intense. Celles-ci irradient du côté de l'oreille gauche. Pas de fièvre, aucun trouble de l'état général. A l'examen, nous trouvons une ulcération de l'amygdale gauche. Cette ulcération est creusée aux dépens du tissu amygdalien.

Les bords ne sont pas surélevés. Irréguliers, arrondis, ils ne sont pas décollés. Le fond n'est pas bourgeonnant, mais lisse et grisâtre. L'ulcération touche en avant le pilier antérieur. Elle a les dimensions d'une pièce de 0 fr. 20 avec prolongement antérieur.

Notons encore les douleurs dans l'oreille, un ganglion douloureux à l'angle gauche de la mâchoire. L'état général reste bon, la température à 37°.

Nous avons fait à ce moment un frottis de l'ulcération. Les préparations sont typiques. On y trouve des spirilles en grande quantité et des bacilles fusiformes inégalement

colorés et disposés sans ordre. Sur nos premières préparations, il n'y avait que ces éléments. Pas de microbes de la bouche. Aucun élément banal.

Le 12, nous faisons une première application de salvarsan : l'ulcération, qui avait eu tendance à augmenter et à s'accroître tant en surface qu'en profondeur pendant les jours précédents, se déterge en quelques heures.

Le 13 septembre, l'examen d'un nouveau frottis montre des spirilles beaucoup moins abondants et en même temps que quelques microbes habituels de la bouche et particulièrement du pneumocoque. L'ulcération a diminué d'un tiers en 24 heures, les douleurs sont moins vives. Le 14 septembre, nouvel attouchement.

Le lendemain, le malade quitte l'Hôpital. L'ulcération est complètement cicatrisée. A peine l'amygdale garde-t-elle un aspect dépoli qui témoigne de sa lésion récente. Les troubles fonctionnels ont disparu.

Le ganglion a diminué de moitié et n'est plus douloureux. Nous avons revu le malade huit jours après, il était tout à fait guéri.

OBSERVATION N° 5.

(Recueillie par M. SEGARD, Hôpital Saint-Louis.)

W..., 35 ans, entré le 5 décembre 1914, présente une ulcération chancreiforme de l'amygdale droite.

On pense à un chancre syphilitique de l'amygdale, mais l'examen à l'ultra microscope montre de nombreux spi-

rilles et nombreux bacilles fusiformes et pas de tréponèmes.

Le 5 décembre, on commence le traitement, qui consiste en insufflation de poudre de salvarsan, à l'aide d'un insufflateur ordinaire à iodoforme. On pulvérise jusqu'à ce que l'ulcération soit bien complètement recouverte d'une légère couche de poudre.

Le 8 décembre, amélioration sensible. L'ulcération commence à se cicatriser. On continue le traitement.

Le 10, nouvelles insufflations.

Le 12, nouvelles insufflations.

Le 17, le malade est complètement guéri.

OBSERVATION N° 6.

(Personnelle. Recueillie dans le service du D^r Bodin.)

Georges L..., âgé de six ans, entre dans le service le 7 octobre 1911. Le malade à ce moment présentait sur la face interne de la joue droite, au niveau de la première molaire droite, une ulcération ayant débuté trois jours avant son arrivée. Cette lésion croît avec rapidité, et s'étend maintenant sur toute la surface en contact avec les arcades.

Cette ulcération, de couleur jaune sale, à contours très irréguliers, est profonde de deux millimètres. La base n'en est pas indurée, mais repose sur une joue tuméfiée, œdématiée et presque doublée de volume. Il y a une adénopathie sous-maxillaire et rétro-maxillaire très prononcée. On constate

de plus des chicots dentaires existant au niveau de la prémolaire et de la dernière grosse molaire. La première molaire droite, de la mâchoire supérieure, est de la deuxième dentition, elle est cariée et a poussé sur la face latérale de la gencive. Au maxillaire inférieur, la première molaire droite est cariée et toutes les dents sont recouvertes de tartre.

Au point de vue des signes fonctionnels, l'haleine est excessivement fétide, la salivation très intense. Le visage est pâle. La mastication est impossible et la déglutition douloureuse, ce qui rend l'alimentation presque impossible. Le malade peut difficilement émettre des sons et sa parole est difficile. Un frottis recueilli sur ces ulcérations y montre un nombre considérable de spirilles mélangés à des bacilles fusiformes et à d'autres germes.

On procède d'abord à l'avulsion des chicots dentaires et de la dent cariée et on institue alors comme traitement des lavages à l'eau phénosalylée à 5 pour 0/0 et des attouchements iodés.

Le 28 novembre, les ulcérations sont réduites de moitié, mais il en reste encore trois, situées, la première, au niveau de la canine droite, la troisième, au niveau de la dernière molaire, la deuxième étant médiane à égale distance des deux autres. Toutes ont la dimension d'une pièce de un franc et sont réunies par un sillon ulcéré. Mais la cicatrisation est lente et la guérison se fait mal. Devant ces résultats, on se décide alors à faire un premier attouchement

avec une solution neutre d'arsénobenzol à 1,50 pour %
d'une durée de deux minutes.

Le soir même (28 novembre), nouvel attouchement de deux minutes avec une solution semblable, toujours en solution neutre.

Le 29 novembre, toute fétidité de l'haleine a disparu, la douleur est très diminuée, le malade déclare avoir ressenti un grand soulagement. L'aspect des ulcérations a peu changé et leur dimension est restée la même.

Le 30 novembre, les ulcérations ont diminué d'une façon remarquable, leur dimension n'est plus que celle d'une pièce de cinquante centimes. Leur aspect est complètement changé, le fond est rose et il y a tendance à une cicatrisation rapide.

Le 2 décembre, il ne reste plus aucune ulcération sur la joue. Seul, existe encore un petit point de la grosseur d'un petit pois au niveau de la place qu'occupait la première molaire droite maintenant arrachée. L'état général est meilleur, le malade commence à s'alimenter légèrement. La douleur a complètement disparu.

Cet état se maintient jusqu'au jeudi 5 décembre, époque à laquelle on fait un attouchement avec une solution acide d'arsénobenzol à deux pour cent, d'une durée de deux minutes, sur le point non encore cicatrisé.

Le 6 décembre, on constate la disparition complète du point ulcéré. L'adénopathie a disparu, l'empâtement de la joue également et cette dernière est revenue à son volume normal. L'haleine n'a aucune fétidité.

Le 10 décembre, le malade sort complètement guéri.
Son état général est excellent.

OBSERVATION N° 7.

(R.-C. LE BLAYE.)

Pauline D..., femme de chambre, âgée de 20 ans, entra salle Quinquaud, lit n° 17, le 6 juin 1911, pour une stomatite mercurielle grave. Elle n'avait pas d'antécédents pathologiques autres que la syphilis, dont le début remontait à près d'un an.

C'est en juillet 1910 qu'apparut son chancre induré accompagné d'un œdème prononcé de la grande lèvre droite. Ce n'est qu'au mois d'août, plusieurs semaines après, que la malade alla se faire soigner à l'hôpital Broca, où on lui fit, chaque semaine, pendant 4 semaines, une injection d'huile grise. Après cette série de piqûres, elle cessa tout traitement. En janvier 1911, apparurent de nouvelles lésions vulvaires (plaques hypertrophiques probablement) que la malade négligea d'abord, puis elle entra, son état s'étant aggravé, à l'hôpital Broca. Elle y fut de nouveau traitée par l'huile grise, dont elle reçut 3 piqûres à 8 jours d'intervalle, et les lésions de la vulve, soumises en même temps à des cautérisations au nitrate d'argent, disparurent rapidement. Mais dès le début de son séjour à l'Hôpital, l'angine apparut et c'est, au dire de la malade, par suite de la persistance de cette angine que l'hectine fut substituée à l'huile grise. Elle reçut 20 piqûres d'hectine, l'angine disparut,

puis on fit avec les intervalles habituels 3 nouvelles injections d'huile grise. La dernière fut faite à la fin du mois d'avril et la malade quitta l'Hôpital en bonne santé. Depuis cette époque, elle n'a suivi aucun traitement hydragyrique.

Dans les derniers jours du mois de mai, c'est-à-dire environ un mois après sa sortie de l'hôpital Broca, la malade commença à souffrir des gencives; son état s'aggrava rapidement et les jours suivants elle vint à Saint-Louis, le 6 juin 1911.

A ce moment, on constatait de la tuméfaction des deux joues, surtout du côté gauche, une adénopathie sous-maxillaire prononcée. Visage pâle, une salive filante s'écoulait sans cesse hors de la bouche, l'haleine offrait la fétidité caractéristique des stomatites gangréneuses. La parole était difficile, la déglutition douloureuse mettait obstacle à l'alimentation. Un trismus assez accentué, l'œdème de la langue, la douleur rendaient fort difficile l'examen de la cavité buccale. On pouvait voir cependant des plaques grisâtres d'aspect gangréneux reposant sur des tissus tuméfiés, qui occupaient du côté gauche une partie de la joue et des lèvres et qui couvraient une grande partie du voile du palais. Les deux mâchoires étaient tuméfiées du même côté et l'on pouvait remarquer que presque toutes les molaires présentaient des lésions de carie dentaire, plus ou moins avancée.

L'exsudat recueilli sur les plaques de stomatite s'est montré extrêmement riche en bacilles fusiformes et en spi-

rilles mêlés à d'autres bactéries. Il y avait très peu de globules de pus.

L'examen des différentes viscères n'a rien montré d'anormal. L'urine ne contenait pas d'albumine. La lèvre gauche renfermait un seul noyau induré, assez superficiel, du volume d'une grosse noix, et l'on ne trouvait rien de semblable du côté droit.

Le 7 juin, on a fait une injection intra-veineuse de quarante-cinq centigrammes d'arsénobenzol. Le soir, la température dépassa 40 degrés et la malade resta plusieurs heures en proie à une vive agitation. On n'institua à ce moment d'autres traitements que des lavages de bouche à l'eau bouillie.

Le 8 juin, la température redevint normale et comme avant l'injection et l'on remarqua que l'haleine était bien moins fétide.

Le 9 juin, la fétidité avait presque complètement disparu, la salivation avait beaucoup diminué et la malade déclarait moins souffrir. L'examen microscopique de l'exsudat recueilli à la surface des plaques de stomatite montra que ces spirilles avaient totalement disparu. On ne trouvait plus que de rares bacilles fusiformes et quelques autres bactéries. L'exsudat renfermait en revanche de nombreux leucocytes polynucléaires. Les jours suivants, l'état de la malade s'améliora et le gonflement des joues diminua.

Cependant le 14 juin, sept jours après l'injection, on remarqua qu'il y avait un peu plus de fétidité de l'haleine

et l'on institua un traitement local par le bleu de méthylène.

Le 15 juin, huit jours après l'injection, la récurrence des accidents était manifeste, l'haleine était redevenue fétide, la salivation avait reparu, la tuméfaction des joues s'était nettement accentuée, la malade était faible et l'urine contenait des traces très nettes d'albumine. On administra à partir de ce jour des lavements alimentaires.

Le 17 juin, devant la persistance des accidents, et malgré une légère albuminurie, on fit une deuxième injection intra-veineuse d'arsénobenzol de trente centigrammes.

Deux jours plus tard, comme à la suite de la première injection, la fétidité de l'haleine avait complètement disparu, la salivation, la tuméfaction des joues diminuaient considérablement.

Le 21 juin, 4 jours après la deuxième injection, les ulcérations buccales étaient complètement détergées. Il n'y avait presque plus de trismus ni de tuméfaction des joues. L'albuminurie avait complètement disparu, la malade commençait à manger et se sentait plus forte.

On put faire alors un examen plus approfondi de la cavité buccale, partout les plaques de sphacèle grisâtre avaient disparu, laissant à leur place des ulcérations en voie de cicatrisation rapide. On put constater l'existence de ces ulcérations à la face interne de la joue gauche, à la face inférieure de la langue, le long des bords à la face dorsale du voile du palais.

Le 24 juin, les ulcérations étaient cicatrisées, la masti-

cation était devenue possible, aucune nécrose osseuse ne semblait plus à craindre.

La malade sortait complètement guérie le 14 juillet.

OBSERVATION N° 8.

(Personnelle, service du Docteur Perrin de la Touche.)

La nommée Adèle D..., âgée de 23 ans, entra à l'Hôtel-Dieu le 4 juin 1909, avec un chancre situé sur la grande lèvre droite. Elle fut traitée par les sels de mercure.

Le 10 décembre 1909, elle revint avec des syphilides buccales et vulvaires et se trouva en pleine roséole; elle subit le même traitement.

Le 12 février 1910, elle revient une troisième fois avec des syphilides de la bouche et du col utérin; nouveau traitement mercuriel.

Le 9 décembre, la malade revient avec des syphilides buccales, le traitement mercuriel est institué, mais la bouche est en très mauvais état et la malade, malgré les soins de propreté de la bouche, ne tarde pas à faire de la stomatite mercurielle, d'où arrêt du traitement.

Le 8 mai 1911, la malade se représente avec, sur la grande lèvre droite, deux ulcérations indurées, profondes, à fond grisâtre, légèrement suintantes, reposant sur un fond rouge et oedématié. Nouveau traitement avec des injections de biiodure de mercure qu'on est obligé d'arrêter à cause du mauvais état de la bouche.

Le 20 mai 1911, malgré cela, la malade fait une stomatite mercurielle avec fétidité extrême de l'haleine, saliva-

tion très abondante. Les joues sont tuméfiées et cedématisées, les gencives sont rouges et douloureuses. La langue est le siège d'un œdème considérable. Un examen bactériologique montre la symbiose fusospirillaire.

On constitue alors un traitement avec lavages au chlorate de potasse qui donnent peu de résultats.

Le 23 mai 1911, les ulcérations vulvaires n'ayant aucune tendance à la guérison, la malade étant dans un mauvais état général, et de plus le traitement mercuriel impossible, on lui fait une injection intra-veineuse d'arsénobenzol de 0,30 centigrammes.

Le 25 mai, la fétidité de l'haleine a disparu, la rougeur et la tuméfaction ont diminué.

Le 27, haleine aucunement fétide; tout est à peu près rentré dans l'ordre, plus aucune rougeur ni aucune tuméfaction.

Le 1^{er} juin, la malade est en très bon état.

Nous avons revu la malade au mois d'avril 1912, depuis elle n'a jamais rien eu du côté de la bouche. Pourtant les dents sont toutes mauvaises et la malade prend peu ou pas de soins de sa bouche.

OBSERVATION N° 9.

(Personnelle, service Bodin.)

Albertine de K..., 22 ans, entrée le 6 décembre 1911, a déjà été soignée au début de 1911 pour une syphilis en pleine évolution et montra une particulière sensibilité aux sels de mercure.

Depuis deux mois, la malade avait l'habitude de prendre des injections de sublimé deux ou trois fois par semaine. Dimanche dernier 2 décembre, elle ressentit une douleur aux gencives, douleur consistant en une brûlure continue : le lendemain, elle ne pouvait manger d'aliments solides, le moindre contact faisant saigner les gencives abondamment.

A l'examen clinique on remarque que les dents sont en très mauvais état, que l'haleine est fétide et que la base des dents, au point d'implantation, est recouverte d'un enduite brunâtre d'aspect sale.

Les gencives sont rouge vif et au niveau des dernières molaires gauche et droite, il y a une ulcération régulière elliptique dont le fond est recouvert d'un enduit jaunâtre de la grandeur d'une pièce de 0 fr. 50 centimes.

Le 7 décembre, on commence, on lui fait des attouchements avec une solution acide de « 606 » à 2,5 % après qu'un examen bactériologique a eu montré un grand nombre de spirilles associés à des bacilles fusiformes.

Le 8 décembre, il y a déjà une très légère amélioration, nouvel attouchement avec une solution à 5 % de « 606 » dissous dans du sérum artificiel.

Le 9 décembre, l'état de la malade est très amélioré, les dents sont plus propres, les gencives sont moins irritées, la coloration rouge intense a en partie disparu. Les souffrances ont également disparu. On fait un nouvel attouchement à 5 pour cent dans l'eau physiologique.

Le 11 décembre, les gencives ne présentent plus aucune

irritation, les ulcérations des molaires se cicatrisent très rapidement, surtout à droite. Leur fond est complètement détergé et rouge vif.

Le 12 décembre, nouvel attouchement avec une solution alcaline de 5 ‰, la malade se plaint de douleurs assez vives avec cet attouchement, mais le 13 tout est disparu, sauf un très léger liséré un peu plus rouge que le reste et un petit point en arrière de la molaire gauche. A droite, l'ulcération est cicatrisée, l'aspect de la bouche est normal, l'haleine ne présente aucune odeur.

OBSERVATION N° 10.

(Personnelle, service Bodin.)

B... Jacques, marchand ambulant, entre le 11 janvier 1912 à l'Hôtel-Dieu.

Comme symptômes généraux, il présente une fétidité très grande de l'haleine, une salivation exagérée, une difficulté très grande de la mastication et de la phonation.

La langue empâtée, et augmentée de volume, conserve l'empreinte des dents et occupe toute la cavité buccale. La face supérieure est couverte d'un enduit blanchâtre à stries dirigées d'avant en arrière. Il reste pourtant à gauche deux portions de couleur rouge vif, où les papilles sont complètement atrophiées. On remarque aussi à ce niveau un sillon plus accentué.

La face inférieure présente, surtout à gauche, de nombreux points recouverts d'un enduit blanchâtre à aspect

nettement membraneux. Les joues sont cedématisées et la face interne est rouge et douloureuse. La joue gauche présente : 1^o sur sa face interne, au niveau de la dernière molaire supérieure, trois points membraneux d'environ quinze millimètres carrés de surface, séparés par un sillon de quatre millimètres environ de profondeur et de deux centimètres de longueur; 2^o au niveau de la canine et de la prémolaire adjacente, d'autres points membraneux de quinze millimètres de longueur sur cinq de largeur, atteignant la commissure gauche des lèvres.

Il n'y a aucune lésion correspondant aux arcades dentaires inférieures; de même la face interne de la joue droite est intacte. La lèvre inférieure est intéressée dans sa totalité. Dans la portion correspondante à l'arcade dentaire supérieure, elle présente une série de points blanchâtres membraneux, de plaques rouges érythémateuses et d'ulcérations à enduit grisâtre recouvrant la muqueuse qui dessous est saignante et anfractueuse. Les bords de ces ulcérations sont festonnés, irréguliers. Cet ensemble forme une traînée de quatre centimètres de long sur cinq millimètres de large.

A gauche, en haut, au niveau de la deuxième incisive, existe une lésion membraneuse. Les amygdales sont indemnes.

Les deux prémolaires gauches sont gâtées, les autres dents sont saines; mais toutes présentent au niveau de leur collet un enduit limoneux de tartre très abondant.

Les gencives sont congestionnées et présentent un liséré très net de gingivite.

Ces symptômes locaux sont complétés par une sensation de chaleur et de douleur. Comme troubles fonctionnels, on note une fétidité très grande de l'haleine, une salivation exagérée, de la difficulté de la mastication et de la phonation.

On trouve un ganglion sous-maxillaire à gauche.

Le 11 janvier, badigeonnage des parties malades avec une solution alcaline de « 606 », 0 gr. 60 pour 250.

Le 12 janvier, nouvel attouchement avec une solution alcaline à 2 gr. 50 pour cent, lavages de la bouche au phénosalyl.

Le 13 janvier, on fait trois attouchements de salvarsan en solution acide à 2 gr. 50 pour cent, les solutions alcalines étant douloureuses.

Le 14 janvier, deux attouchements semblables.

Le 15 janvier, amélioration des lésions. Les membranes blanches tendent à disparaître, laissant au-dessous d'elles une muqueuse rouge foncé ; la fétidité de l'haleine est très diminuée. Attouchement avec une solution acide à 5 ‰

Mardi 16, même traitement (attouchement avec une solution à 5 ‰).

Les papilles de la langue sont plus visibles, les membranes ont toutes disparu ; il ne reste plus que trois points rougeâtres, dont un, celui de gauche, est encore légèrement ulcéré.

Au niveau de l'arcade dentaire inférieure, la muqueuse de la joue gauche est d'une teinte grise diffuse.

Mais la fétidité de l'haleine a complètement disparu ainsi que la douleur; à peine une légère sensation de brûlure au niveau de la commissure. Le malade peut commencer à manger de la mie de pain.

Le 17, à l'examen de la bouche, on remarque qu'il n'y a plus du tout de points blancs ni de membranes, seulement quelques surfaces rouges persistant à la face inférieure de la joue et au collet des dents à gauche.

Le 18, application d'une solution acide de «606» à 5°/o pendant 15 minutes.

Le 19, tout est guéri, sauf cependant un liséré au collet de deux ou trois dents à gauche.

Le 22, la guérison est complète.

Le traitement par le «606» ne fut institué que parce que l'examen bactériologique avait montré la présence dans un frottis des ulcérations de l'association fusospirillaire de Vincent.

OBSERVATION N° 11.

(Personnelle. Recueillie dans le service de M. Bodin.)

...., 18 ans, entre à l'Hôpital le mardi 16 janvier 1911.

Jeudi dernier il a pratiqué le coït. Vendredi, il ressentit des picotements très accentués dans la région de l'urèthre.

Dimanche, apparition dans la région balano-préputiale de petits boutons semblant être au vif, dit le malade.

Lundi 15, écoulement de pus par le méat.

Mardi, l'écoulement est très abondant. La muqueuse sous-préputiale présente une vaste érosion partant de 1 centimètre et demi du bord gauche au frein et allant à deux centimètres du bord droit, empiétant sur le sillon balano-préputial et légèrement sur la couronne du gland, large de deux centimètres à son début, elle s'effile à droite dans le sillon. Elle est reliée sur la partie qui regarde la racine de la verge par des sillons érodés, coupés de petits fonds où la muqueuse est blanchâtre, donnant l'impression qu'il y ait eu confluence de plusieurs pustules ulcérées. Cette surface atteint cinquante-deux millimètres. Sur le gland à gauche, existent deux ulcérations circulaires, l'une ayant trois millimètres de diamètre, l'autre deux millimètres de diamètre, qui se trouvent à deux millimètres de distance l'une de l'autre.

Après nettoyage à l'eau bouillie, on applique immédiatement une lamelle d'ouate imbibée de « 606 » en solution acide de 2,50 ‰, entourant tout le gland depuis le sillon. Sur le tout, on rabat le prépuce et on laisse en contact dix minutes.

Mercredi, attouchement d'une solution semblable acide durant 15 minutes. Il n'y a plus d'écoulement.

Jeudi, nouvel attouchement de trente minutes. La surface érodée est en voie de dessiccation, elle est rouge moins vif.

Vendredi 19, le malade sort complètement guéri. La muqueuse ulcérée est cicatrisée, il reste seulement une teinte un peu plus rose. Le tout est bien sec.

CHAPITRE V

Traitement des Affections spirillaires surajoutées.

Dans les tumeurs, et en particulier dans les tumeurs de la bouche, la médecine s'est souvent montrée si impuissante que tout ce qui permet de soulager les malades atteints de ces terribles affections doit être essayé et accueilli favorablement.

C'est ce qui nous a fait apporter parmi nos observations celle recueillie par M. le professeur Bodin, de Rennes. Cette observation remarquable par les effets thérapeutiques du « 606 » sur une lésion aussi grave que l'est le cancer de la langue permet d'espérer que ce médicament jouera plus tard un rôle dans l'atténuation des douleurs si terribles que supportent les malades atteints de tumeurs malignes de la bouche. En effet, les ulcérations fétides et douloureuses de la cavité buccale sont presque toujours dues à des spirilles. C'est évidemment, ainsi que le dit M. le Dr

Bodin, à son pouvoir antispirillaire qu'est due l'influence favorable exercée par le « 606 » dans le cancer de la langue, dont l'histoire est relatée Observation 12. L'action non douteuse de ce médicament sur l'état général peut aussi intervenir en ces cas de néoplasmes pour lesquels la médication arsenicale a toujours été recommandée.

Le fait signalé plus haut n'est pas d'ailleurs isolé et des observations ont déjà été publiées; Isaac et Reissont essayé le « 606 » dans le sarcome. Czerny, dans le cancer et chez les carcinomateux (langue, estomac, rectum), il a noté des effets favorables sur l'état général et une amélioration momentanée des tumeurs.

Ce qui permet de dire que ce médicament est tout indiqué chez une personne dont l'état général n'est pas encore trop touché, qui ne présente pas de contre-indication hépatique, rénale, artérielle, à l'emploi d'un médicament très actif introduit directement dans le torrent circulatoire et chez laquelle l'aspect sanieux et la fétidité des ulcérations permettent de soupçonner des infections secondaires à spirilles.

OBSERVATION N° 12.

(Publiée par M. Bodin. Cancer de la langue.)

Chez un homme de quarante et un ans, on trouve des lésions ulcéreuses d'aspect sanieux, datant de trois mois, ayant envahi le bord gauche de la langue et une partie du voile

du palais. Il existe une sécrétion extrêmement fétide et les douleurs sont très vives.

Bien que les signes cliniques ne soient guère douteux à ce moment, l'existence d'une syphilis antérieure, une tentative de traitement spécifique faite par un premier médecin et ayant paru donner une légère amélioration et enfin l'absence de contre-indication me décident à essayer une injection de « 606 ».

Cette injection fut pratiquée le 4 mars 1911, à la dose de 0 gr. 50 en solution acide dans les masses musculaires des fesses. En dehors des phénomènes douloureux locaux qui durèrent une dizaine de jours, elle ne donna lieu à aucun incident. Sur les lésions buccales et linguales ses effets furent rapides et inespérés.

En trente-six heures à quarante-huit heures, les douleurs, très vives jusqu'alors, disparurent, les ulcérations se nettoyèrent et surtout les sécrétions et leur horrible fétidité diminuèrent au point de disparaître presque complètement. Il est vrai qu'au bout de douze à quinze jours, cette amélioration s'arrêta et que l'état du malade redevint progressivement ce qu'il était avant l'injection.

Quoiqu'une biopsie eût alors démontré la nature épithéliale des lésions, je pratiquai, sur les instances du malade et de son entourage, deux autres injections, l'une un mois et demi après la première, la dernière dix jours après la seconde. Ces deux injections furent faites par la voie veineuse, à la dose de 0,30 egr. chacune. Absolument indolores et fort bien supportées, elles eurent du reste les mêmes

effets favorables et rapides que la première, notamment en ce qui concerne l'aspect sanieux des ulcérations, la fétidité des sécrétions et les phénomènes douloureux. Il y eut aussi un relèvement momentané des forces de l'état général.

La mort survint cinq semaines plus tard par cachexie cancéreuse, sans que les douleurs et l'abominable odeur des sécrétions aient reparu comme au début.

CONCLUSIONS

1^o L'action du dioxydiamidoarsénobenzol dans toutes les affections spirillaires est actuellement un fait bien démontré.

2^o Dans les affections spirillaires généralisées en dehors de la syphilis l'injection intra-veineuse est la technique qui, jusqu'ici, a donné les meilleurs résultats et les plus rapides, ainsi que le prouvent les observations, particulièrement dans la spirillose des poules, la fièvre récurrente, la frambœsia.

3^o Dans les affections spirillaires localisées, le traitement local est suffisant pour donner des résultats rapides et complets. C'est donc par ces applications qu'on traitera l'angine de Vincent, les stomatites ulcéro-membraneuses et mercurielles, la balanite érosive, réservant le traitement général aux cas graves nécessitant une thérapeutique plus énergique et plus rapide.

4^o Le traitement local le plus efficace, celui qui nous a donné les résultats les meilleurs, est l'application directe sur les lésions de poudre de « 606 »,

l'attouchement en solution étant moins efficace; en solution acide à 5 ‰, l'effet est moins rapide; en solution alcaline à 5 ‰, l'application est douloureuse.

Vu : le Président de thèse,
GAUCHER.

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD ET FLANDIN. — *Angine de Vincent traitée par le « 606 »*. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 28 avril 1911.

ALSTRON. — *The curative effect of Salvarsan (606) in cases of frambæsia*. Brit. med. journal. London, 1911.

ARDIN, DELTEIL et M. RAYNAUD. — *Deux cas de typhus récurrent traités et guéris par l'arsénobenzol*. R. S. biologie, t. LXX, 24 juin 1911, p. 1035.

BODIN. — *Remarquable action du dioxydiamidoarsénobenzol dans le cas d'un cancer de la langue*. Clinique médicale du 29 décembre 1911.

BRAULT. — *Lèpre d'origine exotique traitée par le « 606 »*. Bull. de la Société française de Dermatologie, 3 nov. 1910.

CASTELLANI. — *The cure of Erlich's « 606 » in frambæsia*. Arch. of Schiffs u. tropen Hyg. Leipzig, 1911, p. 11 à 13.

CHARLTON. — *What becomes of the spirochetes in the secretions suggested by Ehrlich's « 606 » and oppered as a subject for investigation*. J. Am. Ass. Chicago, 1911, t. VI, p. 194.

- DZHNKOWSKI. — « 606 » *in spirochetose of geeses*. Trudi in Protok. Imp. Kavkazsk. Med. Obsh. tiflis, 1910-11, p. 119-132.
- *Heilveiniche mit Ehrlich Hata « 606 » bei der Gänse-spirillose der Piroplosmose der Kinder und Kinderpest*. Berl. Tierärztl, 5 janvier 1911, p. 2 à 9.
- EHRLICH et HATA (S.). *Die experimentalle chemotherapie der Spirillosen* (Syphilis, Ruchfallfieber, Huhnenspirillöse, Framboesia, mit beitragen von H. Nichols-J. Iversen, Bitter und Dreyer). Berlin, Springer, 1910.
- EHRLICH. — *La thérapeutique par le salvarsan* (coup d'œil rétrospectif et perspective clinique), 1911, vi-526.
- FLU. — *Dioxydiamidoarsenobenzol by frambæsia tropica*. Nederl. tydschr V. geneesk. Amst., 1911, p. 1654, 1658.)
- GERBER. — *Die nich spezifischen ulcerosen Erkrankungen der Mundrachenhöhle und Salvursan*. Munchen med. Wehnschr. 10-11, p. 432-456.
- HATA (S.). *Chemotherapie der spirillosen Werhaw* O Deutsch Kong (f. rimere medecine Wiesb., 1910, p. 235 à 242.)
- IVERSEN YU-YU. — *The chemotherapeutic action of Hata Ehrlich's « 606 » preparation in relapsing fever, syphilis-malaria fever*, 1763-1766, Rusk Vrach, IX, 1910, Saint-Pétersbourg.
- *Ueber die Wirkung des neuen arsenpräparates (606) Ehrlick bei Rekurrens*. Munch. mediz. Woch., 1910, n° 15.
- LACAPÈRE. — Marseille médicale, 1^{er} février 1912.

LE BLAYE. — *Stomatite mercurielle traitée par l'Arsénobenzol*. Progrès médical du 22 juillet 1911.)

— *Recherches expérimentales sur la stomatite mercurielle*.

Thèse pour le Doctorat en médecine. Paris, 1914.

LEVADITI et L. NATTAN LARRIER. — *Traitement de la piroplasmose canine par l'arsénobenzol avec remarque de Laveran et de A. Mesnil*. Bulletin Soc. path. exotique, t. IV, mai 1914.

JAMES MC. INTOSCH. — *On the influence of the new Ehrlich's preparation dioxydiamidoarsenobenzol (606) in recurrent fever in rates*. Lancet, t. XXIX, 3 septembre 1910.

MARGULIER. — *Influence of insufficient doses of « 606 » upon animals in connection with the principes of chemotherapie*.

NÆGELI. — *Ueber die behandlung der Spirillosen mit dioxydiamido arsenobenzol*. Car. Bl. p. Schweiz Aezte Basel, 1911, X, 14, 310-313.

NICOLLE (C.) et CONOR. — *Application du « 606 » au traitement du Kala-Azar*. Bull. Soc. path. exot., Paris, 1910, p. 717.

CH. NICOLLE, A. CORTEN et E. LÉVY. — *Application de l'arsénobenzol au traitement du Kala-Azar de l'enfant*. *Ibid.*, t. IV, avril 1914, p. 187.

CH. NICOLLE et L. MANCEAUX. — *Application de l'arsénobenzol au traitement du bouton d'Orient*. Bull. Soc. path. exot., t. IV, avril 1914.

NÆTHER. — *Munchener medizin Wochenschrift*, 5 mars 1912.

- RAVAULT. — *Société française de Dermatologie*, 1^{er} juin 1911.
- J. RODHAIN, C. PONS et F. VAN DEN BRANDEN. — *Essais de traitement de la fièvre récurrente d'Afrique par l'arsénobenzol « 606 »*. Réaction méningée de la tick - fever chez l'homme. Ann. de l'Institut Pasteur, t. XXV, juillet 1911, p. 539 551.
- SOURDEL. — *Applications locales de « 606 » dans l'angine de Vincent*. Bul. de Soc. thérapeutique, 22 nov. 1911.
- EDM. SERGENT, VICT. GILLOT. — *Traitement de la spirillose Nord Africaine par l'arsénobenzol*. C. R. Soc. Biologique, t. LXX, 24 juin 1911, p. 1039 et Bull. Soc. path. exot., t. IV, juillet 1911, p. 440 446.
- STRONG. — *Traitement du Pian par le « 606 »*. Phillippine, journ. of. science, t. V, oct. 1910, p. 433-449.)
- THIROLOIX et DURAND. — *Spirochétémie au cours d'une appendicite. Hemo et séroculture, isolement et culture du parasite. Emploi du « 606 ». Arrêt de la septicémie*. Bull. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, n° 17, 25 mai 1911, p. 653-662.)
- W. L. YAKIMOFF et NINA COLH. YAKIMOFF. — *Contribution à la chémothérapie de la Tick fever avec le « 606 » et la couleur de benzidine*. Ann. de l'Institut Pasteur, t. XXIV, 20 octobre 1910, p. 826-831.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
CHAPITRE I. — Historique	11
CHAPITRE II. —	17
CHAPITRE III. — Traitement des affections spirillaires g�n�- ralis�es.....	19
CHAPITRE IV. — Traitement des affections spirillaires localisées.	29
CHAPITRE V. — Traitement des affections spirillaires surajoutées.	57
CHAPITRE VI. — Conclusions.....	61
BIBLIOGRAPHIE.....	63

RENNES. — IMPRIMERIE BREVETÉE FRANCIS SIMON
